

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Terbinafin Actavis, 250 mg tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks tablett sisaldab 250 mg terbinafiini (terbinafiin vesinikkloriidina).
INN. Terbinafinum.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Tablett.

Valged ümmargused lamedad tabletid, mõlemal poolel poolitusjoonega, läbimõõduga 11 mm. Ühel küljel on ülespoole poolitusjoont sissepressitud märgis „T” ja allapoole „1”, teisel pool ainult poolitusjoon.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Terbinafiinile tundlike seeninfektsioonide, nt *Tinea corporis*, *Tinea cruris*, *Tinea pedis*, ravi (dermatofüütide põhjustatud, vt lõik 5.1), kui haiguse asukoht, raskusaste ja ulatus õigustavad suukaudse ravi kasutamist.

Dermatofüütide poolt põhjustatud onühhomükoosi (terbinafiinile tundlike seente põhjustatud küüneseentõbi) ravi.

Märkus: Suukaudselt manustatav terbinafiin ei toimi *Pityriasis versicolor*'isse.

Mikroobide resistentsuse ja seentevastaste ravimite kasutamisel ja määramisel tuleb järgida kohalikke juhiseid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Manustamisviis:
Suukaudne.

Ravi kestus sõltub näidustusest ja infektsiooni raskusest.

Täiskasvanud

250 mg üks kord ööpäevas.

Neerufunktsiooni häiretega patsiente (kreatiniini kliirens alla 50 ml/min või seerumi kreatiniinisaldus üle 300 mikromooli/l) tuleb ravida poole terbinafiini tavalise annusega.

Maksafunktsiooni häiretega patsientide kohta vt lõigud 4.3 ja 4.4.

Naha infektsioonid

Soovitav ravikestus *Tinea pedis*, *Tinea corporis* ja *Tinea cruris* korral on 2...4 nädalat.

Tinea pedis'e (interdigitaalne, plantaarne/mokassiinitüüpi): soovitatav ravikuuri pikkus võib olla kuni 6 nädalat.

Infektsiooni sümptomite kadumine ja täielik paranemine ei pruugi ilmnedagi enne mitme nädala pikkust antimükootilist ravi.

Onühhomükoos

Enamikel patsientidel on tulemuslik 6...12-nädalane ravi.

Sõrmeküünte onühhomükoos: Enamikel juhtudel piisab sõrmeküünte onühhomükoosi korral 6-nädalasest ravist.

Varbaküünte onühhomükoos: Varbaküüne onühhomükoosi korral piisab enamikel juhtudel 12-nädalasest ravist, kuigi mõned patsiendid võivad vajada kuni 6 kuud kestvat ravi.

Aeglane küünte kasv esimeste ravinädalate jooksul võimaldab eristada patsiendid, kellele on vaja pikemat ravi. Infektsiooni sümptomid ja nähud ei pruugi täielikult kaduda enne mõne nädala möödumist pärast seenevastase ravi kuuri ning on nähtavad alles mõne kuu möödudes ravi lõpetamisest, kuna see on aeg, mis kulub tervete küünte väljakasvaks.

Lapsed (<18-aastased)

Terbinafiinravi kogemus lastel ja noorukitel on piiratud ja seetõttu on ei ole ravimi kasutamine soovitatav.

Kasutamine eakatel

Puuduvad tõendid, mis viitaksid sellele, et eakad patsiendid vajavad erinevaid annuseid või kogevad erinevaid kõrvaltoimeid kui nooremad patsiendid. Terbinafiini tablettide määramisel selles vanusegrupis tuleb arvesse võtta olemasoleva maksa- või neerufunktsiooni kahjustuse võimalikkust (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Kroonilise või aktiivse maksahaigusega patsientidele ei ole terbinafiini tabletid soovitatavad (vt lõik 4.4).

Neerukahjustus

Neerukahjustusega patsientidel ei ole terbinafiini tablettide kasutamist adekvaatselt uuritud ning seetõttu ei soovitata kasutada selles populatsioonis (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Raske neerukahjustus.

Raske maksakahjustus.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Maksafunktsioon

Terbinafiin ei ole soovituslik patsientidele, kellel on krooniline või aktiivne maksahaigus. Enne terbinafiini väljakirjutamist tuleb kindlasti kontrollida ka maksafunktsioone. Hepatotoksilisus võib esineda nii varasema olemasoleva maksahaigusega patsientidel, kui ka selle puudumisel, seetõttu on soovituslik perioodiliselt (4...6 nädalat pärast ravi alustamist) maksafunktsiooni kontrollida. Terbinafiinravi tuleb otsekohe lõpetada, kui esinevad kõrgeenenud maksafunktsiooni näidud. Väga harvadel juhtudel on teatatud terbinafiini kasutajatel tõsisest maksapuudulikkusest (mõnel juhul fataalse lõppega, või on vajanud maksatransplantatsiooni). Enamikel juhtudel oli patsiendil tõsiseid olemasolevaid süsteemseid seisundeid ja põhjuslik seos terbinafiini kasutamise ja ei ole kindel (vt lõik 4.8).

Patsiente, kellele on terbinafiini tabletid välja kirjutatud, tuleb hoiatada, et nad teataksid viivitamatult sellistest sümptomitest nagu seletamatu püsiv iiveldus, vähenenud söögiisu, nõrkus, oksendamine,

valu paremal ülemises kõhuosas, või kollatõbi, tume uriin või hele väljaheide. Selliste sümptomitega patsiendid peavad suukaudse terbinafiini võtmise lõpetama ning koheselt tuleb hinnata patsiendi maksafunktsiooni (vt lõik 4.8).

Eelneva maksahaigusega patsientidel on ühekordse annuse farmakokineetilistes uuringutes ilmnenud, et terbinafiini kliirens võib olla ligikaudu 50% aeglustunud (vt lõik 5.2). Terbinafiini terapeutilist kasutust kroonilise või ägeda maksahaigusega patsientidel ei ole prospektiivsetes kliinilistes uuringutes uuritud, mistõttu seda ei saa soovitada.

Dermatoloogilised toimed

Terbinafiini kasutajatel on väga harva teatatud tõsistest nahareaktsioonidest (nagu Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs). Kui tekib süvenev nahalööve, tuleb ravi terbinafiiniga lõpetada.

Hematoloogilised toimed

Väga harvadel juhtudel on terbinafiini võtnud patsientidel teatatud verepildi häiretest (neutropeenia, agranulotsütoos, trombotütopeenia, pantsütopeenia). Iga verehäire, mis esineb terbinafiiniga ravitavatel patsientidel, etioloogiat tuleb hinnata ning võimalusel tuleb kaaluda ravirežiimi muutmist, sealhulgas terbinafiin-ravi lõpetamine.

Terbinafiini kasutavaid patsiente, kellel tekib kõrge palavik või valulik kurk, tuleb võimalike hematoloogiliste reaktsioonide osas uurida.

Neerufunktsioon

Neerukahjustusega patsientidel (kreatiniini kliirens väiksem kui 50 ml/min või seerumi kreatiniini tase on suurem kui 300 mikromooli/l) ei ole terbinafiini tablettide kasutamist piisavalt uuritud ning seetõttu ei ole terbinafiin soovitatav (vt lõigud 4.3 ja 5.2).

Patsientidel, kellel on psoriaas või *lupus erythematosus*, tuleb terbinafiini kasutada ettevaatusega, kuna väga harvadel juhtudel on kirjeldatud *lupus erythematosus*'e juhte.

Muu

Kuna terbinafiin on tugev CYP2D6 ensüümi pärssija, tuleb sellega arvestada, kui terbinafiini kombineeritakse selle ensüümi kaudu metaboliseeruvate ravimitega, mille annused on individuaalselt tiitritud (vt lõik 4.5). Vajalik võib olla annuste muutmise.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Teiste ravimite mõju terbinafiinile

Tsütokroom P450 ensüümi indutseerijad (nagu rifampitsiin) võivad kiirendada terbinafiini plasmakliirensit ning metabolismi inhibeerijad (nagu tsimetidiin) seda aeglustada. Kui selliste preparaatidega koos manustamine on vajalik, tuleb vajadusel terbinafiini annust vastavalt kohandada.

Järgmised ravimid võivad terbinafiini mõju või plasmakontsentratsiooni suurendada

Tsimetidiin vähendas terbinafiini kliirensit 33% võrra.

Flukonasooli toimel suurenesid terbinafiini C_{max} (maksimaalne plasmakontsentratsioon) ja AUC (kontsentratsioonikõvera alune pindala) vastavalt 52% ja 69% ensüümide CYP2C9 ja CYP3A4 inhibeerimise tõttu. Samasugust ekspositsiooni suurenemist võib esineda juhul, kui samaaegselt terbinafiiniga manustatakse teisi ravimeid, mis inhibeerivad nii CYP2C9 kui CYP3A4, näiteks ketokonasool ja amiodaroon.

Järgmised ravimid võivad terbinafiini mõju või plasmakontsentratsiooni vähendada

Rifampitsiin suurendas terbinafiini kliirensit 100%.

Terbinafiini mõju teistele ravimitele

In vitro katsed ja uuringud tervete vabatahtlikega on näidanud, et terbinafiin võib vähesel määral mõjutada (inhibeerida või suurendada) enamike tsütokroom P450 kaudu metaboliseeruvate ravimite (nt tsüklosporiin, terfenadiin, triasolaam, tolbutamiid või suukaudsed kontratseptiivid) elimineerumist.

Terbinafiin ei mõjuta antipüriini või digoksiini kliirensit.

Üksikjuhtudel on siiski teatatud menstruaaltsükli häiretest, nagu läbimurde verejooks ja ebaregulaarne menstruatsioonitsükkel, naistel, kes on samaaegselt võtnud terbinafiini tablette ja suukaudseid rasestumisvastaseid ravimeid, kuigi nende häirete esinemissagedus jäi samaks naistega, kes kasutavad ainult suukaudseid kontratseptiive.

Terbinafiin võib järgmiste ravimite mõju või plasmakontsentratsiooni suurendada

Kofeiin

Terbinafiin vähendas intravenoosselt manustatud kofeiini kliirensit 19% võrra.

Ained, mida metaboliseeritakse peamiselt CYP2D6 poolt

In vitro ja *in vivo* uuringud on näidanud, et terbinafiin inhibeerib CYP2D6 isoensüümi vahendatud metabolismi. See võib kliinilises praktikas omada tähtsust selliste kitsa terapeutilise vahemikuga ravimite korral, mis metaboliseeruvad CYP2D6 isoensüümi vahendusel, nt tritsüklilised antidepressandid, beetablokaatorid, selektiivsed serotoniini tagasihaarde inhibiitorid, antiarütmikumid (sh 1A, 1B ja 1C klass) ja B-tüüpi monoaminooksüdaasi (MAO) inhibiitorid (vt lõik 4.4).

Despiramiin

Terbinafiin vähendas despiramiini kliirensit 82% võrra.

Terbinafiin võib järgmiste ravimite mõju või plasmakontsentratsiooni vähendada

Tsüklosporiin

Terbinafiin suurendas tsüklosporiini kliirensit 15% võrra.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Terbinafiini kasutamise kohta rasedatel on piiratud hulgal andmeid. Terbinafiini ei tohi kasutada raseduse ajal, kui see ei ole hädavajalik.

Imetamine

Terbinafiin eritub rinnapiima, mistõttu ei tohi imetavad emad saada terbinafiinravi rinnaga toitmise ajal.

Fertiilsus

Loomadel läbiviidud lootetoksilisuse ja fertiilsuse uuringud ei viidanud mingitele kõrvaltoimetele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Terbinafiini tablettide toime kohta autojuhtimisele ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Patsiendid, kelle tekib kõrvaltoimena peeringlus, peaksid hoiduma autojuhtimisest või masinatega töötamisest.

4.8 Kõrvaltoimed

Järgmised kõrvaltoimed on esinenud kliinilistes uuringutes või turuletulekujärgsel perioodil.

Kõrvaltoimed (Tabel 1) on klassifitseeritud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse järgi alljärgnevalt: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\ 000$), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 1

Vere ja lümfisüsteemi häired

Väga harv: Hematoloogilised häired, nagu neutropeenia, agranulotsütoos ja trombotsütopeenia, pantsütopeenia.

Teadmata: Aneemia.

Immuunsüsteemi häired

Väga harv: Anafülaktoidne reaktsioon, angioödeem, kutaanne ja süsteemne erütematoosne luupus.

Teadmata: Anafülaktilised reaktsioonid, seerumi-haiguse sarnased reaktsioonid.

Ainevahetus- ja toitumishäired

Väga sage: Söögiisu vähenemine.

Psühhiaatrilised häired

Väga harv: Depressioon, ärevus*.

Närvisüsteemi häired

Sage: Peavalu.

Aeg-ajalt: Ageusia**, hüpogeusia**, düsgeusia**.

Harv: Paresteesia, hüpoesteesia, peeringlus.

Teadmata: Anosmia.

Kõrva ja labürindi kahjustused

Teadmata: Hüpoakuusia, kuulmise kahjustus, tinnitus.

Vaskulaarsed häired

Teadmata: Vaskuliit.

Seedetrakti häired

Väga sage: Düspepsia, täiskõhutunne, iiveldus, kõhuvalu, diarröa.

Teadmata: Pankreatiit.

Maksa ja sapiteede häired

Harv: Maksapuudulikkus, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, hepatiit, kollatõbi, kolestaas.

Naha ja nahaaluskoe kahjustused

Väga sage: Allergilised nahareaktsioonid (lööve, urtikaaria).

Harv: Tõsised nahareaktsioonid (nt Stevensi-Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs, valgustundlikkus ning angioneurootiline ödeem). Kui tekib progresseeruv nahalööve, tuleb ravi terbinafiiniga katkestada.

Väga harv: Multiformne erüteem, äge generaliseerunud eksantematoosne pustuloos, psoriasiformne lööve või psoriaasi ägenemine, juuste väljalangemine.

Teadmata: Valgusülitundlikkusreaktsioon, fotodermatoos, valgustundlikkusest tingitud allergilised reaktsioonid ja polümorfne valguslööve.

Lihaskoe ja sidemete kahjustused

Väga sage: Artralgia and müalgia. Need võivad tekkida ülitundlikkusreaktsiooni osana koos samaaegse allergilise nahareaktsiooniga.

Teadmata: Rabdomüolüüs.

Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid

Harv: Halb enesetunne, väsimus.

Teadmata: Gripilaadne haigus, pürektsia.

Uuringud

Teadmata: Vere kreatiniinfosfokinaasi suurenenud tase, kehakaalu vähenemine***.

*Ärevus ja depressiivsed sümptomid lisanduvad düsgeusiale.

** Ligikaudu 0,6% patsientidest, kes kasutasid terbinafiini, on teatatud maitsehäiretest (düsgeusia, hüpogeusia), sh maitse kadumisest (ageusia). See möödub tavaliselt ravi katkestamisega. Üksikudel juhtudel on teatatud püsivatest maitsehäiretest.

***Kehakaalu vähenemine lisandub hüpogeusiale.

4.9 Üleannustamine

On teateid üksikutest üleannustamise (kuni 5 g) juhtudest. Sümptomiteks olid peavalu, iiveldus, valu ülakõhus ja pearinglus.

Üleannustamise soovitatav ravi on ravimi elimineerimine, peamiselt aktiivsöe manustamisega, ning vajadusel sümptomaatiline ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: dermatoloogias kasutatavad ained, seenevastased ained süsteemseks kasutamiseks

ATC-kood: D01BA02.

Terbinafiin on allüülamiin, millel on lai seenhaiguste tekitajate vastane toimespekter. Madalates kontsentratsioonides toimib terbinafiin fungitsiidset dermatofüütide, hallitus- ja teatud dimorfsetesse seentesse. Toime pärmsentesse on sõltuvalt liigist kas fungitsiidne või fungistaatiline.

Terbinafiin mõjutab selektiivselt seene sterooli biosünteesi varases staadiumis. Selle tagajärjel tekib seeneraku membraanis ergosterooli puudus ja skvaleeni kumuleerumine raku sees. Mõlemad, nii ergosterooli puudus kui skvaleeni kumuleerumine tekitavad raku surma. Samuti inhibeerib terbinafiin skvaleenepoksüdaasi seeneraku membraanis.

Suukaudsel manustamisel kumuleerub toimeaine nahka, juustesse ja küüntesse fungitsiidsetes kontsentratsioonides. Mõõdetavad kontsentratsioonid on seal endiselt sedastatavad 15...20 päeva möödudes ravi lõpetamisest.

Terbinafiini kasutatakse naha ja küünte seeninfektsioonide raviks, kui nakkuse põhjustajaks on *Trichophyton* (nt *T. rubrum*, *T. mentagrophytes*, *T. verrucosum*, *T. violaceum*), *Microsporum canis* ja *Epidermophyton floccosum*. Allolevas tabelis on toodud vastavate dermatofüütide kasvu pärssivad minimaalse inhibeeriva kontsentratsiooni (MIC) vahemikud.

Organism MIC vahemik (mikrogrammi/ml)

<i>Trichophyton rubrum</i>	0,001...0,15
<i>Trichophyton mentagrophytes</i>	0,0001...0,05
<i>Trichophyton verrucosum</i>	0,001...0,006
<i>Trichophyton violaceum</i>	0,001...0,1
<i>Microsporum canis</i>	0,0001...0,1
<i>Edidermorphyton fluccosum</i>	0,001...0,05

Terbinafiini toime *Candida* liigi esindajatesse on väheefektiivne.

Vastupidiselt lokaalselt manustatavatele terbinafiinipreparaatidele ei toimi terbinafiini tabletid *Pityriasis (Tinea) versicolor*’i puhul.

5.2 Farmakokineetilised omadused

250 mg terbinafiini ühekordsel suukaudsel manustamisel saabub maksimaalne kontsentratsioon plasmas – 0,97 mikrogrammi/ml – 2 tunni jooksul. Imendumise poolväärtusaeg on 0,8 tundi ja jaotumise poolväärtusaeg 4,6 tundi.

Terbinafiin seondub plasmavalkudega suures ulatuses (99%).

Ravim tungib kiiresti läbi naha ja kontsentreerub selle lipofiilsesse sarvkihti (*stratum corneum*'i). Et terbinafiin imendub räsasse, saavutatakse selle suur kontsentratsioon ka karvanääpsudes, juustes ja rasunäärmerikastes nahapiirkondades. On tõendeid, et terbinafiin imendub ravikuuri esimeste nädalate möödudes ka küüneplaati.

Terbinafiin metaboliseeritakse kiirelt ja ulatuslikult CYP-isoensüümide poolt, peamiselt osalevad selles CYP2C9, CYP1A2, CYP3A4, CYP2C8 ning CYP2C19. Biotransformatsiooni käigus tekkivatel metaboliitidel seenevastane aktiivsus puudub ning need eritatakse peamiselt uriiniga. Eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 17 tundi. Miski ei viita kumuleerumisele.

Vanusest tingitud farmakokineetilisi muutusi ei ole täheldatud, kuid kahjustunud neeru- või maksafunktsiooniga haigetel võib olla vähenenud ravimi eliminatsiooni kiirus, mille tulemuseks on terbinafiini sisalduse suurenemine veres.

Eelneva kerge kuni raske maksahaigusega patsientidel on ühekordse annuse farmakokineetika uuringutes näidatud terbinafiini kliirensi vähenemist ligikaudu 50%.

Toit mõjutab mõõdukalt terbinafiini biosaadavust, kuid mitte ulatuses, mis vajaks annuse kohandamist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Nii hiirtel kui rottidel on DL₅₀ ligikaudne väärtus üle 4 g/kg.

Pikaajalistes uuringutes (kuni 1 aasta) rottide ja koertega ei täheldatud kummalgi liigil märkimisväärseid toksilisi toimeid suukaudsete annustega ligikaudu kuni 100 mg/kg päevas. Suuremate suukaudsete annuste korral olid potentsiaalseteks sihtorganiteks maks ja ilmselt ka neerud.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensusuuringus hiirtel, suukaudse manustamise korral, ei leitud neoplastilisi ega teisi ravimiga seotud muutusi annustes kuni 130 (isased) ja 156 (emased) mg/kg päevas.

Kaks aastat kestnud kartsinogeensusuuringus rottidega suurenes suurima suukaudse annuse – 69 mg/päevas – manustamise korral isasloomadel maksavähi sagedus, kusjuures süsteemne annus oli sarnane kliinilise annusega. Kasvaja tekke mehhanism ei ole teada. Kliiniline tähtsus ei ole teada. On täheldatud, et muutused, mis võivad olla seotud peroksüsoomi proliferatsiooniga, on liigispetsiifilised, kuna kartsinogeensuse uuringutes hiirte, koerte ega ahvidega need ei ilmnenud.

Suurte annustega läbiviidud uuringutes ahvidel esines suurimate annuste kasutamisel (mittetoksilise toime piir 50 mg/kg) reetinas refraktsiooni häireid. Need häired olid seotud terbinafiini teatud kindla metaboliidiga silmakoes ning need nähüd möödusid pärast ravimi manustamise lõpetamist. Need muutused ei olnud seotud histoloogiliste muutustega.

Standardsetes *in vitro* ja *in vivo* genotoksilisuse uuringutes ei ilmnenud mutageenseid ega klastogeenseid omadusi.

Uuringutes rottide või küülikutega ei ilmnenud soovimatuid kõrvaltoimeid viljakusele või muudele reproduktiivsüsteemi näitajatele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Mikrokristalne tselluloos
Kroskarmelloosnaatrium
Kolloidne veevaba ränidioksiid
Hüpromelloos

Magneesiumstearaat

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blistrid (PVC/PVDC/alumiinium) ja HDPE purk LDPE keermega korgiga.

Pakendi suurused:

Blistrid: 7, 8, 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 112 tabletti.

Tabletipurk: 50 ja 100 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Erinõuded puuduvad.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Actavis Nordic A/S.,
Ørnegårdsvej 16,
DK-2820 Gentofte,
Taani

8. MÜÜGILOA NUMBER

479705

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26.08.2005

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 29.06.2010

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Ravimiametis kinnitatud mais 2013